FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE : 1969 N° : 6

THESE

pour
le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT
par

Alain TANGUY

Né le 19 Février 1940 à EQUEURDREVILLE 50

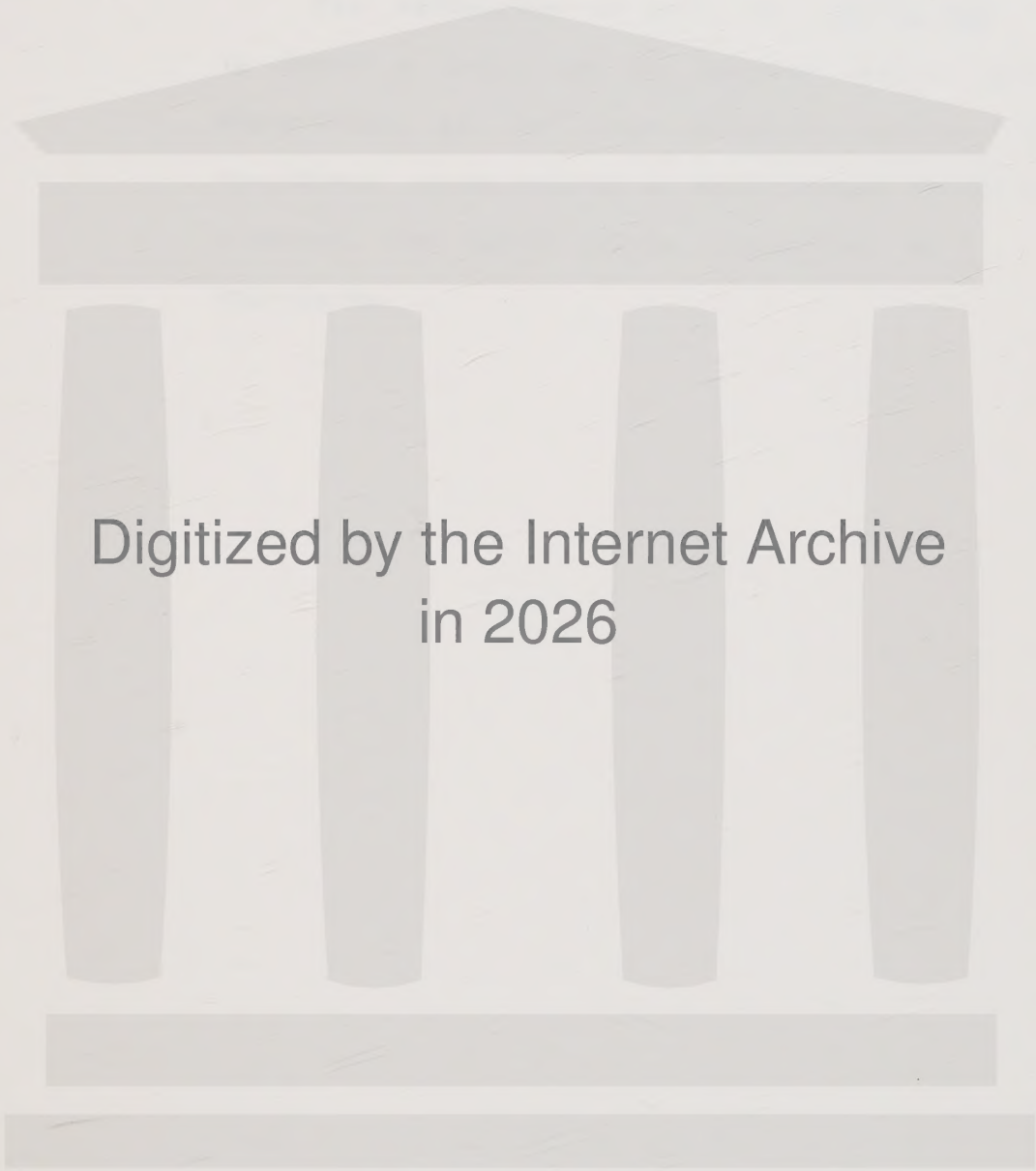
INTERNE DES HOPITAUX DE CAEN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 4 JUIN 1969

TUBERCULOSE AIGUE ANERGIQUE avec CYTOPENIE SANGUINE et NECROSE GANGLIONNAIRE

— à propos d'un cas —

PRESIDENT : M. LE PROFESSEUR LEMENAGER


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542712_0005

Par délibération en date du 29 MAI 1969
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE ..... : M. MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE ..... : M. VIGOT

DOYEN ..... : **J. PORIN**

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM.	BRION	Neurologie et psychiatrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie

MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie et psychiatrie
	PIN	Biochimie
	PHELINE	Anatomie
	POILPRE	Neurologie et psychiatrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et therapeutique
	VENEZIA	Pédiatrie

A mes parents

en témoignage de mon affection et de ma reconnaissance

A ma femme, à mes enfants

avec tout mon amour

A mes beaux-parents

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jacques LEMENAGER

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence. Il nous a toujours aidé de ses conseils avec beaucoup de bienveillance tant au cours de cette étude que dans son service où nous avons travaillé à ses côtés.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Messieurs les Membres de notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Docteur Daniel CATTAN
Professeur Agrégé de Médecine Générale et de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de l'extrême amabilité et de la confiance qu'il nous témoigne.

L'étendue de ses connaissances et la rigueur de son travail sont un exemple pour nous

A NOS MAITRES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

TUBERCULOSE AIGUE ANERGIQUE

AVEC CYTOPENIE SANGUINE ET NECROSE GANGLIONNAIRE

A PROPOS D'UN CAS

I - INTRODUCTION

A la lueur d'une observation récemment recueillie, nous nous proposons de situer un cas de tuberculose aiguë anergique avec cytopénie sanguine et nécrose ganglionnaire dans la perspective actuelle des hémopathies au cours de la tuberculose aiguë.

- Nous exposerons notre observation
- Nous en dégagerons les commentaires
- Nous retracerons l'historique :

1) Les désordres sanguins au cours de l'infection tuberculeuse ;

2) Les hémopathies propres aux tuberculoses aigues dans leur trois aspects principaux :

. tuberculose pseudo-leucosique

. pancytopénies tuberculeuses

. tuberculoses sous-diaphragmatique hépato-adéno-splénique

3) Synthèse pathogénique

. nous en décrirons le mode clinique et en évoquerons le diagnostic.

II - NOTRE OBSERVATION

M. Jaf.... 70 ans, ancien navigateur, est hospitalisé le 26 avril 1965.

Il présente un état fébrile à 39° installé depuis plusieurs semaines, accompagné d'un amaigrissement très important, d'anorexie, de sueurs et d'une profonde asthénie, sans signes apparents de localisation.

Il n'existe aucun autre antécédent, que de lointains accès palustres.

Le faciès est pâle, de teinte jaunâtre, mais il n'existe pas d'ictère ni aucune hémorragie.

Le foie est légèrement augmenté de volume, régulier, la rate franchement hypertrophiée, aisément perçue à l'inspiration profonde.

La palpation de l'aisselle gauche perçoit une adénopathie de volume modéré, dure et indolente, que la mobilisation révèle en continuité, à la face profonde des pectoraux, avec une masse ganglionnaire nettement perçue au fond du creux sus-claviculaire.

La recherche de la tuberculose demeure dans les premiers jours négative. La radiographie du 27 avril 1965 ne révèle aucune anomalie notable, mais tout au plus une fine réticulation limitée à l'angle cardio-phrénique droit. La culture et l'inoculation au cobaye, pratiquée le 30 avril 1965 sur les produits de tubage donneront, le ler juillet 1965, un résultat définitivement négatif.

La cuti-réaction tuberculinique et l'intradermo-réaction à 10 unités sont négatives. L'intradermo-réaction à 50 unités de tuberculine demeure négative le 3 et 4 mai 1965.

Le fond d'oeil est normal. Le liquide céphalo-rachidien est normal et, son inoculation ne tuberculise pas le cobaye, dont l'autopsie nous sera connue le ler juillet 1965.

Les urines, riches en mucus, ne contiennent que de très rares leucocytes et de très rares hématies. La recherche du B.K y est négative à l'examen direct.

En revanche, les examens sanguins nous révèlent, à diverses reprises les éléments d'une cytopénie discrète, mais intéressant les trois lignées sanguines.

Dates	Hématies	Leucocytes	Plaquettes
3 mai 1965	3.300.000	2.700	
6 mai 1965	2.300.000	4.000	
10 mai 1965	3.800.000	3.400	120.000
12 mai 1965	3.800.000	3.200	
17 mai 1965	4.000.000	2.500	
24 mai 1965	4.800.000	5.200	135.000
8 juin 1965	4.300.000	6.000	261.000

Le myélogramme du 3 mai 1965 semble révéler un blocage dans la maturation des éléments granuleux (25 % de myélocytes, 14 % de métamyélocytes, polynucléaires 12 % et indique la richesse en érythroblastes : 29 %).

Aucune orientation ne se dégage des autres examens complémentaires :

- trois hémocultures demeureront négatives, ainsi que les séro-diagnostics de Wright et Widal.
- la recherche de l'hématozoaire en goutte épaisse est négative.
- la V.S est à 25, 55, 76, 85.
- la coproculture est négative le 5 mai 1965 pour les germes typhiques et dysentériques.

L'état de grande dénutrition semble expliquer :

- d'une part, l'effondrement du taux des protides sanguins à 55 g ;

l'électrophorèse révèle par ailleurs : A = 46 ; globulines : alpha 1 = 6 %, alpha 2 = 7 %, beta = 10 %, gamma = 31 %. Le rapport A/G = 0,85.

- d'autre part, l'effondrement du taux sanguin et urinaire du calcium, à rapprocher de l'accès de tétanie survenu le 8 mars 1965 : P = 17 mg ; calcémie = 76 mg ; calciurie = 44 mg/litre et 79 mg/24 heures. Urée sanguine = 0,41 ; R.A = 56 volumes.

La nature tuberculeuse de cette anémie fébrile et cachectisante nous est révélée le 13 mai 1965 par la biopsie du ganglion axillaire:

" Le ganglion est gros comme une noix. On observe un très important territoire de nécrose incomplète. Presque tout le parenchyme ganglionnaire est détruit. On note en certains points quelques cellules géantes et épithélioïdes. La recherche du B.K est positive " (Pr. Rousselot)

Elle sera confirmée le 3 juillet 1965 par l'uroculture positive sur milieu de Coletsos (Dr Morel) entreprise le 28 avril 1965.

Par ailleurs, en dépit de la persistance de l'anergie tuberculinique confirmée par les cuti-réactions et les intradermo-réactions successives :

- les tomographies du thorax révèlent des opacité ganglionnaires du hile droit et latéro-trachéales droites, cernées de contours crétacés évoquant des adénopathies tuberculeuses anciennes.

- la laparoscopie révèle le 1er juin 1965, au Dr Valla : " foie légèrement augmenté de volume. Le bord inférieur est normal. On note quelques nodules punctiformes, blanchâtres ; capsulite probable ; sur le lobe gauche, au pied du ligament triangulaire, on voit un nodule de 4 à 5 mm de diamètre d'aspect plus hyalin ".

Une ponction-biopsie du foie a été pratiquée. "Le fragment biopsique de foie montre des espaces de Kiernan légèrement infiltrés de lymphocytes.

Dans le parenchyme hépatique, on note quelques petits foyers fibreux correspondant peut-être à des follicules tuberculeux guéris.

Les hépatocytes montrent des signes de dégénérescence et en particulier, de l'anisocaryose.

L'évolution est immédiatement favorable sous l'effet du traitement tuberculostatique (500 mg d'I.N.H + 1 g de Streptomycine + 15 g de P.A.S)

et corticoïde (24 mg de Triamcinolone) entrepris le 15 mai 1965. La fièvre cède immédiatement, l'amaigrissement se répare, le foie et la rate régressent, les anomalies sanguines se réparent.

III - COMMENTAIRES

I) La clinique était bien conforme au tableau de la septicémie tuberculeuse gravissime, car nous étions en présence d'un état infectieux hautement fébrile, avec amaigrissement important, foie et rate augmentés de volume, sans autres signes apparents de localisation.

Il n'existait aucun signe respiratoire et, l'image pulmonaire, sur le film standard, n'était pas significative.

Nous ne disposions pas des signes cutanés, donnés pour inconstants, mais lorsqu'ils existent, très suggestifs de la "typho-bacillose" de Landouzy. En effet, l'éruption maculo-papuleuse abdominale fugace constatée un mois après le début du traitement, ne révéla pas à la biopsie d'image histologique de tuberculose.

Les antécédents tuberculeux incertains ou lointains dans les autres observations faisaient ici défaut.

L'âge de notre patient, en revanche, répondait à la règle car l'affection se révèle plus fréquemment dans les dernières décades de la vie.

Les adénopathies n'étaient ici ni évidentes, ni multiples mais, le diagnostic nous était cependant donné par la découverte d'un bloc ganglionnaire axillaire qui autorisa la biopsie.

II) Les examens sanguins révélaient une cytopénie à peine ébauchée mais cependant globale, puisque les trois lignées furent successivement atteintes (2.300.000 G.R, 2.500. GB ; 120.000 plaquettes).

Le myélogramme pouvait suggérer un blocage de la maturation des éléments granuleux (26 % de myélocytes, 14 % de métamyélocytes, 12 % de polynucléaires), alors que le taux des érythroblastes atteignait 29 %

III) La preuve de la tuberculose ne nous était fournie comme il est de règle dans les autres observations :

. ni par la radiographie pulmonaire, les tomographies elles-mêmes ne révélant que des adénopathies calcifiées hilaires et latéro-trachéales

droites, reliquat d'une tuberculisation ancienne, mais aucune image d'évolution parenchymateuse actuelle.

. ni par l'examen du fond d'oeil, ni par celui du liquide céphalo-rachidien

. ni par la recherche de B.K dans les expectorations, ni dans le liquide céphalo-rachidien . Elle s'avèra positive tardivement après uroculture. Il est vrai que nous n'avions pas procédé à l'hémoculture sur Lowenstein, ni à la myéloculture, qui ont pu donner à certains la possibilité d'un diagnostic bactériologique.

. ni par les épreuves tuberculiniques, dont les réponses, obstinément négatives (à l'inverse de l'allergie cutanée ordinairement très franche des tuberculoses ganglionnaires), sont une autre caractéristique de l'affection, exprimant, comme les images histologiques lésionnelles, son caractère "anergique".

. un B.C.G test (B.C.G vivant) pratiqué le 1er octobre 1965 révèle cependant une allergie infra-tuberculinique.

Nous avons reçu par la suite le résultat d'examens pratiqués par le Professeur A. TACQUET sur le sérum de notre malade :

1) recherche des anticorps polysaccharidiques des mycobactéries :
   . réaction d'hémoagglutination positive au 1/16ème
   . réaction d'hémolyse positive au 1/128ème

2) recherche des anticorps antiprotéïniques des mycobactéries : hémagglutination tannique négative au 1/4

En revanche, la biopsie ganglionnaire nous révélait en effet, non seulement la présence de rares B.K mais surtout, une large nécrose contrastant avec la pauvreté de la réaction épithélio-cellulaire, justifiant le terme de tuberculose "aréactiveé.

Nous avons pu également nous aider, mais tardivement, de la laparoscopie et de la ponction-biopsie hépatique, la fragilité de notre patient pendant les premières semaines nous conduisant à la différer au même titre que la ponction-biopsie splénique suggérée par certains.

La présence dans le parenchyme hépatique de micro-foyers fibreux sem-

ble nous révéler des micro-follicules tuberculeux déjà guéris après quelques semaines d'antibiothérapie.

IV) L'évolution favorable sous l'influence des tuberculostatiques et des corticoïdes donna en effet une confirmation immédiate du diagnostic.

IV - HISTORIQUE

I) Une première étape rassemble les connaissances recueillies ces dernières décades sur le "sang des tuberculeux".

- Les formes ordinaires de la tuberculose chronique ou subaiguë n'offrent pas habituellement de retentissement hématologique et, on ne peut définir une formule sanguine absolument caractéristique de la maladie. Il s'agit tout au plus d'une tendance à la leucocytose avec polynucléose ou, dans d'autres cas, d'une certaine lymphomonocytose.

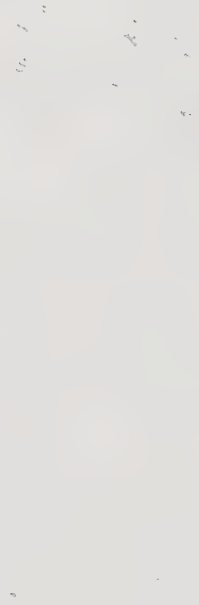
- La tuberculose splénique apparemment isolée ou phénomène dominant d'une infection tuberculeuse, peut provoquer des désordres sanguins de deux types :

  . formes cytopéniques : anémie aplastique avec moelle riche, anémie pseudo-biermérienne, anémie hémolytique, leucopénie thrombopénique avec purpura et hémorragies. Ces différentes formes peuvent s'associer, réalisant au maximum une pancytopénie ; la moelle est riche et, le plus souvent, traduisant une hypersplénisme.

  . formes polycythémiques : elles réalisent l'aspect d'une maladie de Vaquez ; elles s'observent plus rarement et sont le plus souvent transitoires ; on peut en rapprocher les érythroblastoses chroniques de l'adulte, d'origine tuberculeuse.

- Les adénopathies tuberculeuses, elles, très banales, n'entraînent pas habituellement de modifications hématologiques. Exceptionnellement, certaines formes (ASKANAZY, SARRAZES) par la tuberculinisation de la presque totalité des organes lymphoïdes peuvent revêtir une apparence hodgkinienne ou leucémoïde.

- Enfin, quelques cas de tuberculose à évolution suraigüe, rares et décrits sous des termes divers se signalent par une allure de haute gravité



et la fréquence de profonds désordres sanguins variant de la pancytopénie à l'état leucémiques.

Ils feront plus particulièrement l'objet du présent travail.

II) La première description de "septicémie tuberculeuse gravissime" est attribuée à REICHE (1914).

Il s'agissait d'une malade de dix huit ans qui mourut au 32ème jour de sa maladie.

L'examen microscopique révéla la présence de zones nécrotiques contenant des bacilles acido-résistants dans le foie, la rate, les ganglions des hiles pulmonaires et le myocarde.

REICHE intitula son mémoire : "sepsistuberculosa acutissima ou, typhobacillose de Landouzy".

En fait, les deux affections présentent des différences fondamentales sur lesquelles ont insisté depuis, ARENDS, POTVILEGE, LEFEBVRE et DUFOURT. La typhobacillose est considérée comme l'expression majeure de la fièvre de primo-infection tuberculeuse, c'est-à-dire qu'elle s'observe principalement dans l'enfance et l'adolescence ; de plus, LANDOUZY notait déjà qu'elle guérit le plus souvent ; la septicémie tuberculeuse gravissime en revanche, maladie de l'âge mûr présente, nous le verrons, une évolution presque toujours fatale.

Trois aspects se sont dégagés de la septicémie tuberculeuse gravissime :

1) La tuberculose pseudoleucosique :

RENNEW en 1922 décrit un cas de "sepsistuberculosa gravissima" chez un homme de 67 ans qui présentait un tableau infectieux et, sur le plan hématologique, une polycythémie. Des lésions nécrotiques contenant des bacilles acido-résistants furent constatées dans le foie, la rate, les reins, les poumons, les ganglions des hiles pulmonaires et la moelle osseuse.

MARZULLO et De VEER observent en 1931 un cas de pneumonie tuberculeuse avec 57.000 leucocytes dont 15 % de myéloblastes. En 1932, LEHNARTZ, de CUSTER et CRACKER constatent une formule sanguine évoquant une leucémie myéloïde.

En 1933, J. RIEUX et B. LE BOURDELLES rassemblent les connaissances sur les tuberculoses des organes hématopoïétiques. En 1934 - 35, GOSAU révèle l'association d'une leucémie myéloïde et d'une tuberculose suraiguë, LANDON, un cas de bronchopneumonie tuberculeuse chez une jeune fille de 15 ans avec un chiffre de leucocytes atteignant 36.000 dont 95 % de lymphocytes jeunes.

En 1938, SIEGMUND publie un travail sur la "tuberculose généralisée aréactive" dans lequel il rapporte 9 observations personnelles et en résume 13 autres de la littérature. Il discute :

- le type du bacille acido-alcoolo-résistant en cause, remettant en question les travaux de Lowenstein - Lichwitz,
- le siège du foyer tuberculeux principal,
- les différentes théories pathogéniques,
- la nature, la pathogénie des altérations sanguines sévères associées presque constamment à la tuberculose généralisée aréactive.

En 1939, GIBSON signale une polyadénopathie tuberculeuse généralisée avec 8.200 leucocytes dont 42 % de monocytes.

Puis, en 1949 - 50, GARDNER et METTIER rapportent deux cas, dont celui d'un homme de 73 ans, ancien tuberculeux. Sa formule sanguine en février 1946 montre 66.000 leucocytes dont 95 % de lymphocytes ; au mois d'août suivant, il présente une poussée tuberculeuse bacillifère avec une rate légèrement palpable, la leucocytose est à 42.000 par mm3, le décès survient après un mois d'évolution. A l'autopsie, on constate une granulie du foie, de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse avec de nombreux B.K.

La même année, STAFFURTH et SPENCER rapportent une observation très voisine de la précédente.

En 1950, CHEVALLIER dans son manuel d'hématologie attire l'attention sur ces faits propres de 3 cas personnels ; il décrit des "états pseudo-leucémiques" survenant au cours de la tuberculose aiguë.

Une importante monographie réunissant 90 observations de septicémie tuberculeuse gravissime est établie en 1953 - 54 par BEITZKE. Il faut citer la publication de H. BETZ et A. LIEGEOIS de 1953 décrivant un cas de pseudo-leucémie avec tuberculose aiguë.

En 1953, ZYLBERSAC, DENOLIN, REUBENS et LAMBERT présentent 4 cas de septicémie tuberculeuse anergique avec une formule leucémique.

P. CHEVALLIER, J. BERNARD, C. BILSKI-PASQUIER et D. CHRISTOL publient en 1954, quatre observations de "tuberculose aiguë pseudo-leucémique". Les quatre malades avaient évolué, cliniquement, comme des leucoses aigues. A l'examen microscopique post-mortem, on nota l'absence d'infiltrats leucémiques ; par contre, on observa des lésions de tuberculose généralisée à type de "granulie purement exsudative" ; les auteurs discutent la pathogénie de ces tuberculoses, l'extrême difficulté de leur diagnostic et leur traitement.

Dans un article, en 1955, MEDD et HAYHOE rapportent 4 observations de tuberculose miliaire nécrotique dont la dernière se présentait comme une leucémie myéloblastique aleucémique, la moelle ayant montré à un certain moment de l'évolution 65 % de cellules jeunes.

En 1957, M.A. DUFOURT discute des relations entre la septicémie tuberculeuse et les divers syndrômes sanguins observés. Il affirme le caractère exceptionnel de ces cas et dit n'en avoir jamais personnellement observé.

La même année, P. CHEVALLIER, C. BILSKI-PASQUIER et THIANCOURT consacrent un article aux "hémopathies tuberculeuses malignes", la première partie de ce travail concernant la tuberculose aiguë pseudo-leucosique.

En 1961, CHRISTOL fait une revue de la littérature puis, il décrit les différentes manifestations cliniques et hématologiques rencontrées dans cette forme particulière de tuberculose ainsi que des lésions correspondantes reconnues à l'autopsie et à l'examen histologique. Celles-ci

traduisent une tuberculose granulique spéciale, de sistribution assez souvent localisées à l'étage sous-diaphragmatique, mais touchant aussi assez fréquemment la moelle osseuse alors que les poumons sont relativement indemnes et l'atteinte méningée exceptionnelle. L'aspect hostologique est très particulier, caractérisé par des plages de caséum, sans pratiquement de réaction cellulaire et, très riche en B.K. L'auteur insiste sur la grande difficulté du diagnostic, il discute les différentes hypothèses pathogéniques. Il lui apparaît que, si la tuberculose génératrice d'hémopathies aplasiantes ou leucémoïdes existe, elle est exceptionnelle, alors que la sur-infection tuberculeuse d'une hémopathie est fréquente.

En 1961 également, BOUSSER et GUIBE en reprennent l'inventaire dans le cadre plus large des rapports entre tuberculose et hémopathies. Ils différencient nettement les tuberculoses aigues à manifestations hématologiques des formes associées dans lesquelles la tuberculose vient compliquer une hémopathie ou l'inverse. Ils précisent la définition de la septicémie tuberculeuse gravissime qui est d'ordre anatomique ; une tuberculose à foyers disséminés faite d'une nécrose d'un type spécial sans granulome typique ; ils en tracent le tableau clinique avec les différentes manifestations hématologiques rencontrées, enfin, ils posent le problème de la pathogénie de cette forme très particulière de tuberculose.

BOTTIGER, en 1962, décrit 5 observations de température inexpliquée où le tableau clinique fait évoquer une néoplasie maligne ; l'autopsie et la microscopie révélaient la présence de lésions nécrotiques caséeuses sans cellules géantes ni cellules épithéloïdes mais, riches en B.K.

La même année, WENDEROTH insiste sur les transformations sanguines qui existent dans cette forme de tuberculose et, en particulier sur les formes leucémiques.

En 1963, NEVILLE C. OSWALD étudie "La tuberculose aiguë et les désordres granulocytaires". Il voit qu'il y a très peu de tuberculoses aréactives qui ne s'accompagnent pas de désordres hématologiques. L'auteur constate que cette tuberculose, le plus souvent, a une extension limitée avec atteinte préférentielle de certains organes : ganglions, rate, foie et poumons.

En 1964, WITHERS fait une revue de littérature à propos d'un cas de réaction leucémoïde accompagnant une tuberculose aréactive.

Nous ne ferons que citer les publications de TWOMEYTT, en 1965, de GAJEWSKI en 1966 concernant des manifestations hématologiques de type leucémique au cours de tuberculose aigues.

2) Les pancytopénies des tuberculoses aigues :

HEGLER, en 1938, publie deux observations de "typho-tuberculose", l'une d'elles concerne une femme de 48 ans qui mourut au bout de 17 jours, après avoir présenté un tableau évoquant une fièvre thyphoïde. Une leucopénie à 2.400 éléments par mm3 avait été notée. On retrouva des lésions nécrotiques dans le foie, la rate et dans les ganglions cervicaux contenant de nombreux bacilles tuberculeux de type bovin.

La même année, STEINBRINCK rapporte un cas de septicémie tuberculeuse suraiguë associée à une agranulocytose.

En 1949, PAGEL et WOOLF publient un cas de tuberculose suraiguë s'accompagnant d'une leucopénie.

En 1950, ARENDS rapporte quatre observations de tuberculose généralisée aréactive associée à des syndrômes sanguins graves : panmyélophtisie, agranulocytose.

En 1951, BALL, PAGES et JOULES publient trois observations de septicémie tuberculeuse aiguë avec leucopénie et, en résument huit autres, prises dans la littérature ; les auteurs pensent que la leucopénie serait due à l'action des bacilles tuberculeux sur la moelle osseuse.

En 1953, POTVILEGE publie un article intitulé "syndrôme de panmyélophtisie et, tuberculose généralisée à lésions nécrotiques".

Mlle CAYEUX, en 1953, consacre sa thèse à l'association panmyélophtisie et tuberculose ganglionnaire.

MEDD et HAYHOE vont consacrer un mémoire à l'étude des pancytopénies pour tuberculose aiguë, en 1955 ; ils rapportent quatre observations, l'une est d'un intérêt particulier car, le malade guérit sous l'influence d'un traitement anti-tuberculeux.

En 1956, LEFEBVRE, de Montréal, publie une communication sur "la tuberculose généralisée aréactive et ses modifications hématologiques" à propos de deux observations.

En 1957, CHEVALLIER, BILSKI-PASQUIER et THIANCOURT publient 4 nouveaux cas d'hémopathie tuberculeuse maligne sous la forme d'une anémie sévère avec leuconeutropénie. BILSKI-PASQUIER est revenue sur le même sujet à la Société Française d'Hématologie lors d'un symposium sur les pancytopénies.

Mme FOURNIER, en 1958, consacre sa thèse aux manifestations hématologiques à type d'aplasie médullaire au cours de la tuberculose miliaire nécrotique aréactive.

Puis, les observations de pancytopénie au cours des tuberculoses miliaires et nécrotiques se multiplient : PUECH en 1961, GOUDEMAND en 1962.

WAREMBOURG en 1965, et DESLANDRES J. égalent en 1965, pour la France.

En 1964, Y. BOSSARD consacre sa thèse à l'étude de la septicémie tuberculeuse à propos d'une observation à type de pancytopénie ; il fait, dans ce travail, un rappel historique détaillé des cas antérieurement publiés.

A l'étranger, MEDD, COOPER en 1959, OBERMAN de Zagreb en 1962, PAULLEY, FOUNTAIN, FULLERTON en 1964.

En 1964, HOREAU va pouvoir faire état de la guérison d'une pancytopénie sévère tuberculeuse sous l'effet conjugé des corticoïdes et des tuberculostatiques.

3) Tuberculose sous-diaphragmatique hépato-adénosplénique :

CHRISTOL, en 1961, faisait remarquer que les lésions retrouvées dans cette affection étaient souvent localisées à l'étage sous-diaphragmatique, atteignant foie, rate et reins de façon prédominante.

En 1964, JUSTIN-BESANCON, PEQUINOT, CHRETIEN et DELAVIERRE se fondant sur dix observations comportant toutes une étude anatomique, dressent le tableau des principales formes hématologiques de la tuberculose. Ils s'interrogent sur la spécificité histologique des lésions rencontrées dans les

dans les tuberculoses aigues à manifestations hématologiques ; leur localisation hépato-splénoganglionnaire leur paraît être beaucoup plus importante.

III) Un essai de synthèse pathogénique devient alors possible.

Nous devons nous interroger successivement :

- sur le processus très singulier de la "tuberculose aiguë gravissime".
- sur l'existence de syndrômes hématologiques dans cette affection
- sur l'authenticité de ces tuberculoses aigues hématologiques

1) Une tuberculose aiguë d'évolution gravissime.

- la possibilité d'une infection hématogène massive telle que pourrait la réaliser par exemple l'effraction d'un ganglion tuberculeux dans un vaisseau, n'a pu être prouvée qu'une seule fois (FLAIG). Il faut en rapprocher les expériences de GOUGEROT sur le lapin qui, inoculant par voie veineuse, a pu obtenir selon la dose utilisée, une "typhobacillose à foyers congestifs et disséminés" mortelle ou, une tuberculose folliculaire. BEITZKE considère que la pénétration brutale dans le torrent sanguin d'une grande quantité de B.K peut favoriser le développement d'une septicémie tuberculeuse gravissime mais, dans aucun cas, ne doit être considérée comme la condition nécessaire et suffisante.

- une virulence particulièrement grande du B.K à été évoquée par certains auteurs (SCHOLZ) ; on ne pense plus actuellement qu'une seule exagération de la virulence du germe puisse expliquer l'évolution parfois foudroyante de la maladie.

- l'hypothèse de LOWENSTEIN de 1934 sur la variété aviaire des B.K en cause est abandonnée. De nombreux auteurs, dont SIEGMUND, ont prouvé que cette opinion était inexacte.

- la notion de terrain (importance de l'âge, du mauvais état général, de la dénutrition) paraît essentielle ; il se trouverait privé de défense, littéralement sidéré, anergique, contitionnant cette tuberculose aréactive avec son absence d'édification giganto-épithéloïde autour des foyers caséeux. De nombreux auteurs, dont POTVILEGE P., VON WYSS affirment que l'atteinte de la moelle et de son système hématopoïétique est antérieure à l'infection tuberculeuse.

Pour SIEGMUND, la septicémie tuberculeuse gravissime se développe parce qu'au moment de la survenue de l'infection tuberculeuse massive, le sujet est en état d'anergie, cette anergie serait liée le plus souvent à l'âge anormal auquel survient la primo-infection.

A l'opposé de cette conception, d'autres auteurs pensent que la flambée de tuberculose nécrotique serait le signe d'une hypersensibilisation, d'une hyperergie du système réticulo-histiocytaire par des sollicitations tuberculeuses répétées ; les expériences de FELDMAN et STASNEY sur le lapin viennent plaider en leur faveur.

2) Les syndrômes hématologiques :

- l'action nécrotique directe du B.K sur la moelle ne paraît pas suffisante à elle seule pour expliquer les cytopénies.

- un état de moindre résistance préalable du système hématopoïétique, acquis ou constitutionnel, paraît essentiel à certains auteurs (CHRISTOL).

- Mais, actuellement, on retient surtout l'hypothèse du rôle tuberculo-toxique du B.K sur le système hématopoïétique par deux mécanismes possibles :

a) action directe de destruction de la moelle

b) action des toxines, phénomène irritatif déclenchant selon les cas une aplasie ou une métaplasie.

Pour SIEGMUND, la preuve la plus probante de l'action toxique des bacilles tuberculeux sur les éléments du sang, est l'amélioration des

leucémies (sur le plan hématologique) quand la septicémie tuberculeuse gravissime se greffe sur une leucémie pré-existante.

Pour KOBYZEV, les manifestations leucosiques traduisent une réaction allergique survenant du fait d'une réceptivité particulière du système hématopoïétique due à la tuberculose.

Enfin, pour JUSTIN-BESANCON et ses collaborateurs, les manifestations hématologiques seraient sous la dépendance hépato-splénoganglionnaire du processus lésionnel.

3) L'authenticité de ces tuberculoses aigues hématologiques

En effet, si pour certains auteurs, il s'agit bien d'une tuberculose aiguë primitive, responsable des troubles hématologiques pour d'autres, l'hémopathie est en réalité primitive et, la tuberculose greffée secondairement.

On sait que la tuberculose peut venir compléter une leucose soit aiguë soit chronique ; l'organisme atteint d'hémopathie maligne ou simplement en aplasie est un terrain particulièrement propice à la greffe d'une tuberculose (comme de toute autre infection) surtout s'il reçoit des corticoïdes. JANBON et BERTRAND ont ainsi publié deux cas de granulie déclenchée chez des leucémiques traités par la corticothérapie.

Le problème est beaucoup plus complexe lorsqu'évoluent simultanément tuberculose et leucose et que l'on est alors amenés à discuter le rôle de la tuberculose dans la genèse de la leucose.

De plus, une hémopathie peut fort bien rester longtemps latente et, il est alors difficile de pouvoir affirmer que l'infection tuberculeuse précédait l'hémopathie dans le temps.

On peut même penser que l'absence de défense d'un sujet leucosique ou en aplasie puisse expliquer le caractère nécrotique sans construction giganto-épithélioïde des follicules tuberculeux.

Pour CHRISTOL, la tuberculose aiguë génératrice d'hémopathies leucémoïdes ou de pancytopénies existe certainement mais, elle reste exception-

nelle ; la guérison de certains de ces cas, comme le nôtre, par le traitement antituberculeux spécifique vient témoigner en faveur de l'authenticité de ces phénomènes mais, ces cas sont rares et, il s'est toujours agi de formes pancytopéniques. Par contre, la sur-infection tuberculeuse d'une hémopathie est relativement fréquente et, peut prendre un masque spécial du fait du terrain privé de défense sur lequel elle évolue et aussi de la corticothérapie.

ETUDE CLINIQUE

ETIOLOGIE

a) Fréquence.

La septicémie tuberculeuse gravissime est une affection rare, mais on est en droit de se demander si elle l'est autant qu'elle le paraît, car, étant donné la difficulté de son diagnostic, de nombreux cas restent certainement ignorés.

b) Age.

On doit souligner l'âge tardif habituel de la survenue. Le plus grand pourcentage de cas se situent après 45 ans, un nombre non négligeable après 60 ans ; on a pu l'observer également chez des sujets jeunes.

c) Sexe.

Il semble que l'afection atteingne sensiblement de la même façon les deux sexes, c'est ainsi que BEITZKE, à propos de 81 cas relevés dans littérature, notait 45 hommes pour 36 femmes.

d) Recherche d'antécédents tuberculeux.

Le plus souvent, cette recherche est totalement négative sur le plan personnel et familial et, c'est bien rarement que les clichés pulmonaires vont venir révéler des lésions anciennes.

LE DEBUT

Il peut se faire en deux temps : une période de quelques semaines ou de quelques mois marqués par un déclin de l'état général avec amaigrissement, asthénie, pâleur, précède le début apparent, aigu de la maladie.

Dans d'autres cas, est réalisé d'emblée un syndrôme infectieux intense.

ETAT

La fièvre est élevée, en plateau ou hectique ; le pouls, accéléré, en rapport avec la température ; la pâleur manque rarement ; on a pu observer un véritable état de prostration du malade ; le faciès est grisâtre et, l'amaigrissement extrêmement rapide.

S'associent de façon véritable :

. des signes digestifs : douleurs abdominales diffuses, diarrhée, ictère.

. des hémorragies digestives ou cutanées

. des lésions bucco-pharyngées : ulcérations, angine

Les signes cutanés, lorqu'ils existent, sont très caractéristiques sous des aspects divers : simple exanthème, éléments papuleux, éléments papulo-vésiculeux, pouvant évoluer vers la nécrose, éléments érythémato-nodulaires.

On met fréquemment en évidence une hépato-splénomégalie modérée.

L'examen thoraciques est le plus souvent normal. Très rarement, il existe un épanchement pleural séro-fibrineux.

Il est très important de noter l'absence de signes méningés ou au moins, d'anomalies du liquide céphalo-rachidien.

Donc, au total, un tableau d'allure septicémique d'une extrême gravité alors que les hémocultures et séro-diagnostics sont négatifs et que, la recherche des signes de tuberculose en évolution est dans la plupart des cas infructueuse :

. les réactions cutanées tuberculiniques peuvent être négatives, traduisant l'anergie mais aussi, banalement positives et dans certains cas, très positives.

. on a très rarement la chance de trouver un ganglion superficiel que l'on peut ponctionner ou prélever.

. les radiographies pulmonaires, si elles peuvent dans de très rares cas, montrer une tuberculose évolutive, sont le plus souvent normales ou, ne montrent que des calcifications résiduelles ou, que des ganglions médiastinaux calcifiés.

. le fond d'oeil est normal ou, ne révèle que des taches purpuriques.

L'examen hématologique pratiqué devant ce tableau septicémique gravissime peut ne révéler que de discrètes modifications de l'hémogramme telles qu'anémie légère, leucocytose avec polynucléose ou leuconeutropénie ; mais aussi, dans de nombreux cas, il objective des perturbations manifestes de différents types. Ce peut être :

1) un état leucémique :

Différentes observations rapportent des cas évoquant une leucose aiguë paramyéloblastique ; d'autres font état de formes myéloblastiques ou lymphoblastiques. On a pu observer aussi des aspects de leucose lymphoïde ou de leucose myéloïde d'évolution plus rapide qu'habituellement.

CHEVALLIER et Coll. préfèrent parler dans cette éventualité de "tuberculose pseudoleucosique", MEDD et HAYHOE de "réactions leucémoïdes".

L'examen hématologique montre dans ces formes un envahissement sanguin et médullaire ou seulement médullaire par des cellules souches mais, il n'existe pas de véritable hiatus leucémique ainsi que d'infiltration viscérale leucosique.

Les cellules anormales considérées comme leucosiques seraient pour CHEVALLIER à rapprocher des histiocytes et même des cellules épithéloïdes.

2) une aplasie : qui peut revêtir différents aspects hématologiques puisqu'il peut s'agir :

. d'une véritable panmyélophtisie avec moelle désertique

. d'une agranulocytose

. d'une anémie aplastique profonde, normochrome avec réticulocytose très abaissée, habituellement accompagnée de perturbations variables mais, à un degré moindre, des lignées blanches et plaquettaires. La moelle osseuse est alors, soit pauvre, soit normale, soit riche mais avec un arrêt de maturation.

3) une réaction myéloïde.

Elle se traduit par une hyperleucocytose, la présence de formes jeunes dans le sang, une hyperplasie de la lignée granulocytaire dans la moelle.

4) une anémie sévère.

Non seulement, il peut s'agir d'une anémie aplastique, comme nous l'avons vu précedemment, mais aussi d'anémies pseudo-biermériennes avec mégaloblastes médullaires résistantes à la vitamine B 12, d'anémie hémolytique avec ou sans auto-anticorps.

Certains auteurs, comme BEITZKE, MEDD et HAYHOE décrivent des tableaux d'ostéomyélosclérose avec anémie leucoérythroblastique et des formes polyglobuliques ; CHRISTOL considère que ces deux variétés

hématologiques appartiennent plutôt au domaine de la tuberculose chronique des organes hématopoïétiques.

EVOLUTION

Dans la plupart des cas, sauf en de très rares observations, celles de Mlle CAYEUX, BILSKI-PASQUIER, PAULLEY, MEDD, HAYHOE, HOREAU et la nôtre, l'évolution est fatale dans des délais de quelques jours à quelques mois ; il est à noter que les succès thérapeutiques rapportés ci-dessus concernent tous des formes cytopéniques. Le malade meurt dans un tableau de cachexie, d'hémorragie ou de sur-infection, ou d'une méningite tuberculeuse.

On a pu voir des rémissions spontanées passagères ; dans d'autres cas, l'évolution est relativement prolongée, les tableaux hématologiques pouvant alors se modifier, passant d'une pancytopénie à une forme leucémoïde, d'une myélose aleucémique à une leucose myéloïde, lorsque le diagnostic de septicémie tuberculeuse gravissime est porté du vivant du malade, le traitement antibacillaire n'est pas toujours suffisant pour enrayer une évolution suraiguë

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

J.B PEQUIGNOT, CHRETIEN, et DELAVIERRE insistent sur les difficultés de l'étude anatomo-pathologique de cette affection. En effet, les lésions viscérales peuvent facilement passer inaperçues à l'examen macroscopique, en particulier, les nodules tuberculeux hépatiques et, les auteurs conseillent une révision systématique de l'organe et de faire de multiples prélèvements.

Distribution des lésions :

Elles sont plus ou moins diffuses, généralisées ou, elles sont sous-diaphragmatiques, limitées au domaine splénoportal comme l'ont souvent constaté J. BESANCON et collaborateurs qui parlent alors d'une tuberculose loco-régionale hépato-adénosplénique. De manière presque constante, le foie, la rate, les ganglions médiastinaux, rétropéritonéaux et mésentériques offrent des lésions caractéristiques. On retrouve assez fréquemment une atteinte des reins, des surrénales, des poumons, de la plèvre, du péritoine. Le tube digestif n'est pas toujours exempt de lésions tuberculeuses se présentant comme des pustules au niveau de la bouche, du pharynx, de l'estomac et de l'intestin. La moelle osseuse est souvent atteinte ; il n'y a jamais de lésions méningées.

Macroscopie :

les organes sont de volume normal ou peu modifié, mais ils sont ponctués de petites taches blanchâtres parfois ulcérées. A la coupe, ces lésions sont de taille variable et disséminées dans tout l'organisme.

Microscopie :

pour bon nombre d'auteurs (MEDD et HAYHOE, BOUSSER et GUIBE) les lésions sont caractérisées par une nécrose sans édification folliculaire épithélio-giganto-cellulaire ou alors, celle-ci reste extrêmement discrète, cette nécrose est granuleuse et bleutée du fait de la présence de nombreux débris cellulaires ; elle fourmille en général de B.K groupés en véritables amas, sauf au niveau des foyers médullaires, ceci contras-

tant avec la rareté des germes dans les tuberculoses miliaires habituelles.

DUFOURT signale qu'il est presque toujours impossible de découvrir un foyer tuberculeux promitif et évolutif, il semble qu'on ait pu le mettre en évidence dans quelques cas, il était alors digestif, rhinopharyngé ou pulmonaire.

Pour JUSTIN BESANCON et collaborateurs, ces particularités histologiques ne seraient en réalité que "l'expression majeure d'une tuberculose exsudative" et, il leur apparaît que la localisation élective hépato-spléno-ganglionnaire des lésions est le caractère principal des tuberculoses à manifestations hématologiques ; de plus, ils n'ont pas retrouvé dans tous leurs cas de tuberculoses aiguës hématologiques cet aspect histologique considéré habituellement comme spécifique.

Enfin, il est essentiel de signaler que l'on ne retrouve jamais d'infiltration leucémique des organes dans les tuberculoses aiguës pseudo-leucémiques.

DIAGNOSTIC

Dans la grande majorité des cas, le diagnostic n'a pu être établi que post-mortem, voire au seul examen histologique. En effet, la septicémie tuberculeuse gravissime ne se distingue au cours de son évolution clinique par aucun symptôme qui lui soit réellement propre (M.A. DUFOURT) ; les deux grands ordres de signes : le syndrôme infectieux général et le syndrôme hématologique égarent le plus souvent l'observateur.

Quels sont les arguments qui conduisent au diagnostic de tuberculose ?

1) des antécédents tuberculeux sont parfois retrouvés mais, lointains,

2) A l'examen clinique, la découverte d'adénopathies superficielles, habituellement cervicales, reste une éventualité rare

3) à la radiographie pulmonaire, on ne retrouve que des séquelles anciennes, ainsi que des adénopathies médiastinales plus ou moins calcifiées

4) la cuti-réaction tuberculinique est assez souvent négative dans ces tuberculoses aigues disséminées. Elle peut être aussi, banalement positive ou parfois très fortement positive (observation de BILSKI-PASQUIER)

5) la ponction d'un éventuel ganglion périphérique ou sa biopsie peuvent apporter la preuve, après examens bactériologiques et histologiques, de la tuberculose mais, rappelons leur grande rareté

6) la ponction splénique effectuée sur une rate très fragile est dangeureuse et n'apporte pas souvent d'élément décisif

au diagnostic.

7) la recherche de B.K :
   - l'hémoculture ensemencée sur milieux spécifiques a très peu de chances de succès (2 cas de BEITZKE)
   - la recherche de B.K dans la moelle osseuse à l'examen direct, par myéloculture ou, par inoculation de la pulpe médullaire au cobaye a très rarement donné des résultats positifs en pratique ; cependant, deux auteurs américains : HOROWITZ et GORELICK ont obtenu fréquemment ces résultats par ponction de la moelle iliaque.

8) la laparoscopie peut montrer des granulations hépatiques et péritonéales et, des lésions spléniques

9) la pnction biopsie hépatique, sans danger, paraît intéressante dans cette forme de tuberculose où la participation hépatique est constante et, l'on peut avoir ainsi la chance de découvrir des foyers tuberculeux.

Mais hélas, très souvent, toutes les investigations se trouvent en défaut, et il ne reste que l'épreuve du traitement spécifique par les antibiotiques anti-tuberculeux chaque fois que, devant une hémopathie accompagnée de signes inhabituels, on a suspecté une étiologie tuberculeuse.

TRAITEMENT

Nous avons vu que le plus souvent, le diagnostic de cette tuberculose aiguë à manifestations hématologiques n'était pas posé avant le décès du malade, et il y a peu d'exemples dans la littérature où un traitement antibiotique spécifique a pu être institué préalablement. Aussi, certains auteurs (CHEVALLIER et coll.) estiment-ils qu'en présence de troubles hématologiques sévères de l'adulte et singulièrement du vieillard, surtout s'il existe des signes de présomption, il est permis d'instituer un traitement anti-bacillaire.

Modalités de ce traitement :

Dès 1961, BOUSSER et GUIBE préconisaient l'association antibiotiques, transfusions et corticoïdes dans ces formes particulières de tuberculose, faisant remarquer que, si elle pouvait sembler à première vue illogique, elle donnait d'excellents résultats dans les sur-infections des leucosiques où elle pourrait paraître également néfaste.

HOREAU et collaborateurs et nous-mêmes avons appliqué avec succès cette formule associant corticoïdes et tuberculostatiques qui favorise la chute thermique et l'amélioration rapide de l'état général.

Hier encore, la septicémie tuberculeuse gravissime justifiait son titre par une évolution fatale. Un recours précoce à la thérapeutique : corticoïdes et tuberculostatiques, semble devoir modifier ce pronostic dans son proche avenir, tout au moins dans les formes cytopéniques car, en effet, tous les cas de guérison publiés concernent cette forme.

C O N C L U S I O N

I) - Une observation personnelle de tuberculose aiguë anergique avec cytopénie sanguine et nécrose ganglionnaire a été rapportée.

II) - Nous en avons discuté les principaux caractères :

- la clinique était bien conforme au tableau de septicémie tuberculeuse gravissime
- les examens sanguins révèlaient une cytopénie à peine ébauchée mais cependant globale
- la preuve de la tuberculose ne nous était fournie : ni par la radiographie pulmonaire, ni par l'examen du fond d'oeil, ni par celui du liquide céphalo-rachidien, ni par la recherche du B. K. dans les explorations, ni dans le liquide céphalo-rachidien
- les épreuves tuberculiniques étaient négatives
- en revanche, la biopsie d'un ganglion axillaire révèla, outre la présence de rares B. K., une large nécrose contrastant avec la pauvreté de la réaction épithélio-cellulaire.

L'évolution fut favorable sous l'influence des tuberculostatiques et des corticoïdes.

III) - Nous avons retraccé à ce propos l'historique de la "septicémie tuberculeuse gravissime" à travers ses divers aspects hématologiques : pseudoleucémiques, aplasiques, hépato-spléno-ganglionnaires.

Nous avons repris l'étude clinique et les limites du diagnostic selon la conception actuelle.

B I B L I O G R A P H I E

****

1) ABATE J. et ZANNONI D.

Sur l'association d'une tuberculose et d'une réticulose systématisée
Progresso med : 1956, 1, 8, 21

2) ABATT J.DC et LEA A.J.

Leukaemia and pulmonary tuberculosis
The Lancet, Tome 2, Page 917, 9 nov. 1957

3) ANDRE Janine

Hémopathies et tuberculose
Thèse Toulouse 1959

4) ANDRE Janine, M.A., SCHWARTZ Robert, M.D and DAMESHEK William M.D (Boston)

Tuberculosis and myelo fibrosis with myeloïd metaplasia
Report of three cases
J.A.M.A 178, 1169 et ss., Dec. 1961

5) ARENDS

Blood disease and so-called generalized non reactive tuberculosis.
(Typho bacillosis de Landouzy, septis Tuberculosa acutissima).
Acta Med. Scand. 136, 417 (1950).

5 bis) ARENDS

Tuberkulose in bloedziekte (Siekte van Landouzy)
Thèse Guringen 1947

6) ARNETH

Zur frage der akeuten leukämie vom qualitativen Standpunkt aus miliar tuberkulose als Ursache
Deutch Med. Wschr 814 (1942).

7) AUBERTIN E., LAVIGNOLLE A., KERMAREC J., DAVID CHAUSSE F., SUDRE Y., MAGENDI P., MOREAU F.

Polysérite tuberculeuse à forme pseudo-leucosique (Tuberculose miliaire aiguë nécrotique).
Soc. de Med., Chirurgie, Pharmaceut. de Toulouse
Séance annuelle commune avec Soc. de Méd. de Bordeaux, 9 mars 1963

8) BALINT

Tuberkulose sepsis
Wien. Arch. Inn. Méd. 10, 165 (1925)

9) BALL K., JOULES H., PAGEL W.

Acute tuberculous septicaemia with leucopénia
British Med. J. 2, p. 869 (1951)

10) BEKER

Uver angeborene tuberkulose Meningitis
Zentralblat Path., 83, 442, 1947

11) BEITZKE

Ergebnisse den gesauten tuberculosen forschung
Sepsis tuberculosa gravissima, Band XI, p. 179, 1954

12) BENHAMOU E. et Coll.

Leucémie lymphoïde subaiguë et tuberculose miliaire pulmonaire
Alger Med. 58, 8, 1954

13) BETZ H. et LIEGEOIS A.

Pseudo-leucémie et tuberculose aiguë
Acta clinica Belgica, 8, fasc. 2, 219-226, 1953

14) BILSKI-PASQUIER G.

Pancytopénies tuberculeuses sans splénomégalie notable
Sang, 29, 100-104, 1958

15) BLAIR E.Y. and PAGEL W.

Fulminans Tuberculous septicaemia with other atypical forms of Abdominal Tuberculosis
Tuberc. 28-115, 1947

16) BOSSARD Y.

La septicémie tuberculeuse, à propos d'une observation
Thèse médecine Lille 1964-65

17) BOTTIGER L.E, NORDENSTAM, WESTER P.O

Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin.
The Lancet, p.19, 6 janv. 1962

18) BOUSSER J., GUIBE C.

Tuberculose et hémopathies
Sem. des Hôp. Paris p. 2547, Sept. 1961

19) BRENNAN C.F. et WEAVER J.A

Acute tuberculous septicemia
(non reactive tuberculosis)
Irish J.M Sc. pp. 88-92, Fév. 1956

20) CAYEUX C.

Panmyélophtisie et tuberculose ganglionnaire (sur un cas d'associat.)
Thèse Paris, 1953

21) CHAPMAN C.B et WHORTON C.M.

Acute generalized miliary tuberculosis in adults.
A clinico pathological study based on sixty three cases diagnosed, at autopsy

22) CHAVEZ A. et VILLASEONOR J.B

Leucémie et tuberculose
Press. Med. Mex., 53, 3-4, 1958

23) CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKY-PASQUIER G., CHRISTOL D.

Tuberculose aiguë pseudo-leucosique
Sem. des Hôp. Paris, 30, 765-774, 1954

24) CHEVALLIER P., PILSKY-PASQUIER G., THIANCOURT P.

Hémopathies tuberculeuses malignes
Haematologica, 42, 119, 1954

25) CHEVALLIER P., CHRISTOL D.

Tuberculose des organes hématopoïétiques
Revue du Prat., Tome IV, n° 15, p. 1363, 1954

26) CHRISTOL D.

Les frontières des leucoses
Revue du Prat., 5, 2603-2612, 1955

27) CHRISTOL D.

Tuberculoses hématologiques
Aux frontières de la microbiologie médicale
1961, Ed. Flammarion

28) COLEY W.B, et EWING I.

Tuberculose ganglionnaire aiguë avec purpura hémorragique
Proc. N.Y. Path. Soc., 10 ; 145 ; 1911

29) COOPER W.

Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis
Annals of Internal Medicine Baltimore, p. 1497-1501,
50 (6) juin 1959

30) CRAIL H.W, ALT H.L., NADLER W.H.

Myelofibrosis associated with tuberculosis
(a report of four cases)
Blood, 3, 1426, 1948

31) CURSTER R.P et CRAKERS W.I

Aspect de leucémie myéloïde du sang, associée à la tuberculose
Folia Haemat. 46 ; 359, 1932.

32) DAWBORN J.K, COWLING D.C

Disseminated tuberculosis and bone marrow dyscrasias
Aust. Am. Med. 10, 230-236, Août 1961

33) DEBRAY Jacques, DORMONT Jean

La tuberculose des organes hématopoïétiques existe-t-elle et, quelles peuvent-être ses incidences pratiques ?
Sem. des Hôp. Paris, p. 86, 8 jan. 1961

34) DENECHAU D. et Coll.

Leucose aiguë et tuberculose
Sang 25, 6, p. 557, 1954

35) DERMAN et LIFSCHITZ

Zur frage der kimbiniorten
Rr krangung an atypischer aplasticher anämie und subakuter miliar tuberculose
Zentrabbl. Path. 49, 129, 1930

36) DESLANDRES J.

Un cas de tuberculose miliaire non réactionnelle avec troubles hématologiques relevant d'une aplasie médullaire
GAZ Med. France 72.291.6 ; 25 jan. 1965

37) DOMART A., DREYFUS D., ASLAMIAN

Leucopénie chronique à évolution mortelle
Tuberculose de la rate sans splénomégalie
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 13, 367, 1957

38) DOWNES V.

Possible tuberculose avec leucémie
J.A.M.A 170, 1, p.137, 1959

39) DUFOURT A.

Septicémie tuberculeuse et ses syndrômes sanguins
Revue Lyon Med. Juillet-Août 1957, p. 789

40) DUGGE

Sur un cas de septicémie tuberculeuse gravissime
Beitrage Zur Klin Tüb. 71 ; 539 ; L929

41) ECKEL

Ein fall von typhobazillose landouzy unter dem bilde dor leukamischen myeloblastenleukämie
Med. Klin 221, 1929

42) ENGELBART K., KANTHER R.

On bone marrow insuffiency in generalized tuberculosis
München Med. Wschr, 102, 1062-1066, Mai 1960

43) EVANS T.J. et Coll.

Association de tuberculose miliaire de la moelle et de pancytopénie
Am. Intern. Med. 1956

44) FEUCHTINGER

Tuberculose, leucémie aiguë et réaction myéloïde
Klin. Wochenshr, 44-45, --9 ; 1943

45) FINCH STUART C., CASTLEMAN Benjamin

Pancytopénia and purpura - présentation of cases
New England J. Med. 268, 7, 378-385, L963

46) FISCHER A.M et A.L

Generalized tuberculosis with pancytopenia
Report of a case with aspergillosis as a terminal event
Bull. Hopkins - Hosp. 119 ; 355-62 ; Nov. 66

47) FISCHER

Uber sinen eigenartigen fall schwester tüberkulose infection
Beitrage Zur Klin. Tub., 60, 86, 1924

48) FISCHER

Miliar tüberkulose und leukämie
Beitrage Zur Klin., Tub., 87, 334, 1936

49) FISCHER P.

Tuberculose congénitale avec syndrôme hépato-splénique et réaction leucémoïde
Kinder ärtliche Praxis, 23, 3, Mars 1958

50) FLAIG

Zur differential diagnose der sogenante sepsis tuberculosa acutissima
Thèse Fribourg 1941

51) FLORANGE W.

Contributions à la connaissance des lésions bactériotoxiques de la moelle osseuse
Ann. Ana. Path., 2, 24-31, 1957

52) FOUNTAIN J.

Modific. Sang. et tuberculose généralisée
(sur 4 cas mortels)
British Med. J., 76, 10 juil. 1954

53) FOURNIER J.

Manifestations hématologiques à type d'aplasie médullaire au cours de la tuberculose nécrotique aréactive
Thèse Lyon, Juil. 1958

54) FREEMAN

Pernicious Anemia complicated by acute miliary tuberculosis
J. Amerc. Med. Assoc. 996, 1931

55) FRIEDEMANN

Ein fall von nekrotisierender tuberkulose der reticulo-endothelial-systems mit sekundärer miliar tuberkulose
Arch. Werdskrkh. 37, 162, 1926

56) FRIEND J. et THACRAY A.C

Atypical abdominal tuberculosis with hematological manifestations
British Med. J. 1, 574, 1952

57) GAJEWSKI J. et al

Un cas de leucémie paramyéloblastique accompagnée d'une septicémie tuberculeuse
(septicémie tuberculeuse aiguë)
Pat. Pol. 17 = 551-6 ; oct. déc. 66

58) GARDNER P., METTIER H.

Leukemoïd lymphocytic reaction associated with a miliary tuberculosis
Blood, 4, 767, 1949

59) GAUBERT Y., BALDE

Une forme rare dans la primo-infection, la septicémie tuberculeuse
Revue du Prat., Tome VIII, n° 18, p. 2168, 1958

60) GEISSLER et WURM

Tuberkulose und myeloblastiche reaktion
Klin. Wochenschr, 11, 1212, 1939

61) GELIN A.

Les splénomégalies tuberculeuses
Le sang 25, 172, 1954

62) GIRAUD G. et Coll.

Anémie macrocytaire par tuberculose splénique
Diagnostic par ponction biopsie du foie - Splénectomie - Guérison
Sang, p. 644, 1950

63) GOSAU

Leucémie myéloïde chronique avec septicémie tuberculeuse subaiguë
Folia Hämatol. 52, 271, 1934

64) GOUDEMAND M., LEDUC M., DEVULDER B.

Les tuberculoses miliaires nécrotiques avec manifestations hématologiques
Lille Med., Tome VII, n° 5, 432-448, 1962

65) GOUGEROT H.

Reproduction expérimentale de la typho-bacillose de Landouzy
Revue de Méd. 1908

66) GOULEY B., BLUMBERG N. et GRAYSON R.J.

Thrombocytopénie, purpura associated with tuberculous splénomegaly and tuberculosis of the bone marrow
New England J. Méd. 241, 147, 1949

67) GRANDCHAMP J.

Typho-bacillose de Landouzy
Thèse Paris, 1908

68) GRYNSTAGN A. et JUDKIEWICZ L.

Leucémie et réaction leucémoïde au cours d'une S.T.G.
Polsk. Tygodnik lekarski, 12, 28, p. 1083, 1957

69) GUILD A.D. and ROBSON H.M.

Polycythemia vera with tuberculous splenomegaly
Edimb. Med. J. 57, 145, 1950

70) HABAN

Fall non sepsis tuberculosa acutissima und agranulocytose
Zentralbl Path. 83, 7, 1945

71) HARBITZ

Atypical tuberculosis and especially tuberculosis in the blood forming organs and tubercle bacillary septicemia
Acta tuberc. Scandinavica, 5, 1, 1931

72) HAYNES A. et Coll.

Tuberculose miliaire survenant chez des malades atteints de lymphomes malins
Cancer, 10, 6, nov. dec. 1957

73) HEINLE R.W ans WEIR D.R

Morphologic obliteration of chronic myeloïd leukemia by active tuberculosis
Report of a case
Am, J, Med. Sc. 207, 450, 1944

74) HEMMERLING et SCHLEUSSING

Leucémie et tuberculose
Deutch Arc. Klin. Med., 609, 157, 1927

75) HOREAU I., NICOLAS G., NICOLAS F. et DAUER J.

Pancytopénie au cours d'une tuberculose aiguë septicémique Guérison
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 115, n° 3, 269-273, Fev. 1964

76) HOROWITZ S. et GORELICK A.

Bacille tuberculeux dans la tuberculose osseuse
Amer. Review of tuberculosis, 63, 1951

77) IVERSEN ON OFSTADE

Acute disseminated tuberculosis with hematological symptoms ans corticosteroïd therapy
Acta Med. Scand., 166 : 291-5, 30 mars 1960

78) JAKOBOWICZ

Sepsis tuberculosa acutissima
Beitrage zur Klin., Tub., 85, 247, 1934

79) JANBON M. et Coll.

Leucémie à monocytes type Schilling et tuberculose ganglio-pulmonaire.
Sang, 18, p. 535, 1947

80) JANBON M. et BERTRAND L.

Tuberculose aiguë au cours du traitement par l'A.C.T.H de deux leucoses aigues lymphoblastiques
Soc. Méd. Hôp. Paris, 14-L5, p. 499, 1952

81) JENSEN

Akute leukämi of miliar tuberkulose
Norsk Mag. Laegevidensk 12, 3595, 1941

82) JUNGER

Ein fall von leukämie kompliziert mit miliar tuberkulose
Virchows Arch. 162, 283, 1900

83) JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P., DEBRAY J., CHRETIEN J. et CORNET A.

Aspects hématologiques de la tuberculose de la rate
Sem. des Hôp. 29, 4045-4048, 1953

84) JUSTIN BESANCON L., PEQUINOT H., LOCKHART A.

Hémopathies et septicémie tuberculeuse gravissime (à propos d'un cas de leucose aiguë avec tuberculose nécrosante multi-viscérale).
Sem. des Hôp. Paris, p. 188, 18 janvier 1959

85) JUSTIN BESANCON L., PEQUINOT H., CHRETIEN J., et DELAVIERRE Ph.

Les formes hématologiques de la tuberculose
Sem. des Hôp. Paris, n° 14, 850-864, 20 mars 1964

86) KARLMAD et OLAUSON

Uber gleichzeitiges vorkimmen von tuberkulose und anaemia perniciosa biermeri
Beitrage Klin Tub., 79, 772, 1932

87) KATZ

Acute hematogenous (miliary) tuberculosis
G.P. 19 (5), p. 131, may 1959

88) KAWANO

Association de réaction myéloïde du sang et de miliaire tuberculeuse
The kumamato Med. H. 5, 2, 1953

89) KERNOHAN

Anémie aplastique compliquée de miliaire tuberculeuse
British Med. Journal, 339, 1950

90) KOBISEV A.J

Rapports entre tuberculose et leucose
Terapeuticheskii Arkhiv., 29, 6, 48-53, 1957

91) KRASSO et NOTHNAGEL

Tuberculose atypique avec leucémie myéloïde
Wienner Arch. Innere Med., 11, 507, 1925

92) KUNSCH

Sur un cas de septicémie tuberculeuse gravissime
Schweiz. Med. Wochen, 254, 1939

93) LAFARGUE P., FERRAND B., PIERI J.

Anatomie pathologique de la rate dans le purpura thrombocytopénique idiopathique
Ann. Ana. Path., 4, 169-201, 1959

94) LAMACHE A., BOUREL M., CHEVREL N.L., RICHIER J.L

Foie et tuberculose
Sem. Hôp. Paris, 37, 803-813, 1961

95) LAMOTTE M., ROLLAND P.

Les formes hématologiques de la tuberculose
Entretiens de Bichat 1962, Paris, exp. scientifique Ed.

96) LANDON J.F

Conditions simulating acute lymphatic leukamia
A.M.J.M Jan. 1925, 170, 37, 43

97) LANDOUZY

Erythème noueux et septicémie à bacille de Koch
Bull. Acad. Med. 1899 - 400

98) LANDOUZY et LOEDERICH

Phtisie septicémique subaiguë
Acad. Med. 28 juil. 1908

99) LEFEBVRE J.

Tuberculose généralisée non réactionnelle et, ses manifestations hématologiques
(Union médicale du canada, 1263-1268, 1956)

100) LEGGAT P.O, JONES G.P. et TAYLOR P.J.

Tuberculous portal pyoemia with splenomegaly
Brit. J. Tuberc. 47, 221, 1953

101) LEHNHARTZ H.

Association d'une tuberculose myéloïde aiguë et d'une leucémie aiguë à myéloblastes
Beit. zur Klin Tuberk., 79, 501, 1932

102) LEIBOWITZ

Septicémie tuberculeuse avec réaction myéloïde
Arch. of Path. 25, 365, 1938

103) LEITNER

Blutkrankheiten und tuberkulose
Zentralbl. Tub. 43, 305, 1936

104) LINDEBOOM

Symptomatische hämolytische anëmia bei reaktionaloser generalisierter tuberkulose
Med. Tijkskr. Gennesk., 1421, 1950

105) LOSCHKE

Die hämatogenen tuberkusosen
Beitrage Klin. Tub., 81, 171, 1932

106) LOWENSTEIN

Das krankheitsblid der hühnertuberkulose beim menschen
Schweiz. Med. Wochen, 808, 1934

107) LOWTHER P.

Leucémie et tuberculose
Ann. Intern. Med. 51, 1, 52-56, juil. 1959

108) MARZULLO et DEVEER

Tuberculose simulant la leucémie aiguë
Canada M.A.J., 56, juil. 1957

109) MATISSECK

Uber die bedentung von knochermarksschäden fur der areaktiven verlauf generalizierter tuberkulose
Virchows Arch, 308, 783, 1942

110) MEDD W.E. et HAYHOE F.G.J.

Tuberculous miliary necrosis with pancytopenia
Quart. J. Med. 24, 351-364, oct. 1955

111) MILDER E., OXEN HORN S., SCHLECKER A., NAJI A. and NIEPORENT H.J.

A case of miliary tuberculosis simulating acute blastic leukemia
J. Amer. Med. Ass. 177, 2, 116-120, 1961

112) MONCKEBERG

Zur kompliketion myeloider keukämie mit tuberkulose
Verh. d. Path. Ges., 15, 42, 1912

113) NASSE

Sepsis tuberculosa acutissima ; vermittlich gefrülger tuberkulose
Zentralbl. Path. 53, 209, 1931

114) NEUMANN G.

Leucémie et tuberculose
Beiträge zur Klinik der tuberkulose
Stuttgart, 5, 118, 1958

115) NEVILLE C. OSWALD T.D., M.D., F.R.C.P.

Acute tuberculosis and granulocytie disorders
British Med. J., p. 1489-1493, dec. 1963 (2)

116) OBERMAN B. (Zagreb)

La septicémie tuberculeuse gravissime
Presse Médicale, 70, n° 33, 1611-1612, 7 juil. 1962

117) OLMER J., MONGIN M., MARICQ P.

Les hémopathies tuberculeuses graves
à propos d'un cas atypique avec anémie myéloblastique
Mars Med., 10, p. 767-779, 1958

118) ORCEL L.

La tuberculose splénique
Ann. Anat. Path. 4, 720-742, 1959

119) PAGEL

Pathologische anatomie der hämatoggenen streuungs tuberkulose
Ergebnisse der gesam. Tüberkulose forsch 5, 243, 1933

120) PAGEL et WOOLF

Fulminans tuberculous septicaemia with leucopenia
American Rev. Tub., 59, 311, 1944

121) PATEL M.P., M.B., Ch. B;

Acute tuberculous septicemia
Brit. Med. J., June 8, 1963

122) PAULLEY J.W.

Blood changes associated with disseminated tuberculosis
Brit. Med. J., 2, 411, 1954

123) PIERRE-BOURGEOIS, VIC DUPONT et LEVY G.V.

Tuberculose splénique cliniquement primitive avec pancytopenie et purpura
Soc. Méd. Hôp. Paris, 18, 19, p. 515 ; 1957

124) PONGOR

Sepsis tuberculosa gravissima
Zeit. Tub., 74, 215, 1936

125) POTVLIEGE P.

Syndrôme de panmyélophtisie et tuberculose généralisée à lésions nécrotiques
(sepsis tuberculosa gravissima)
Acta Clinica Belgica, 8 fasc. 2, 1953

126) PUECH M.A., IZARN P., DERMEUGHEM M., OLIVIER J. et EMBERGER J.

Pancytopénie par tuberculose de la moelle osseuse
(2 observations)
(Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc-Pyrénéen, Séance du 6.1.61

127) QUINCKLE

Leukämie und miliar tuberkulose
Deuts. Arch. Klin. Med., 74, 445

128) RAVINA A., CLAISSE R., PESTEL M., LAPLANCHE C. et DURNERIN D.

Tuberculose splénique à forme de grande leucopénie et d'anémie fébrile guérie par la Streptomycine et la Splénectomie

Presse Med. 60, 942, 1952

129) REICHE

Sepsis tuberculosa acutissima oder "Typhobazillose" Landouzy

Beitrage zur Klin. Tub., 32, 239, 1914

130) REILLY et BOLLIN

Acute generalized tuberculosis without gravissima bei einem fall von polyzythämie

Beitrage zur Klin., Tub., 53, 197, 1922

131) RENNEN

Uber sepsis tuberculosis without typical tubercles

Amer. J. Children diseases, 41, 582, 1931

132) RIEUX J. et LE BOURDELLES B.

Tuberculose des organes hématopoïétiques, le sang dans la tuberculose

1 vol. Librairie C. Doin Edit. Paris, 125-131, 1933

133) ROSENZWEIG H., GREEN R.A., SOUTHWORTH R.E

Disseminated tuberculosis with unusual hematologic manifestations

Univ. Mich. Med. Bull. 29 : 15-26, Janv-Fev. 1963

134) ROTH

Uber die tuberkulose sepsis

Beitr. Klin. Tub., 71, 634, 1929

135) ROTHSTEIN J.

Tuberculose miliaire méningée et, leucémie myéloïde chronique

The American Rev. of tuberculosis, 70, 3 ; 1954

136) SACHTLEBEN

Pathologisch anatomische und bakteriologische befunde bei sepsis tuberculosa acutissima

Thèse Kiel, 1938

137) SALTZMANN

Septicémie tuberculeuse aiguë
Acta médica scandinavica, 79, 542, 1939

138) SAULNIER B. et Coll.

Tuberculose aiguë au cours d'une leucose aiguë traitée à l'Hôtel-Dieu de Québec
16, 52-57, 1951

139) SCHENK ZU SCHWEINSBURG

Sepsis tuberculosa acutissima bei angeborener tuberkulose
Monatschvf. f. kinderheilk, 88, 145, 1941

140) SCHLEICHER E.M

Miliary tuberculosis of bone marrow
Am. Rev. tuberc. 53, 115, 1946

141) SCHMID

Die generalisierten tuberkulosen
Livre Stuttgart, 1951

142) SCHOLZ

Die formen der durch tuberkulose verusachten sepsis : sepsis tuberculosa acutissima (typhobazillose de Landouzy) und miliar tuberkulose
Berl. Klin. Wochen, 1146, 1918

143) SIEGMUND

Areaktive generalisierte tuberkulose
Beitrage Path. Anat., 103, 431, 1939

144) SPINELLI G.
Association leucémie-tuberculose
Minerva padiat., X, 18, 1958

145) STAFFURTH A. et SPENCER G.

Aleukemie leukemoïd reaction in miliary tuberculosis
Blood, 5, 1161, 1950

146) STEINBRINCK

Uber sepsis tuberculosa acutissima mit agranulocytose
Med Welt, 381,L938

147) SWIRTSCHEWSKAJA

Uber sekundare myelose bei tuberkulose
Virchows Arch. 262, 1, 1926

148) TATTERSALL P.E.

Agranulocytose et anémie associées à une tuberculose disséminée
British Med. J., 12, p. 1351, 1957

149) TREVOR Hugues J. et JOHNSTON A.M

Leukemoïd reaktions in disseminated tuberculosis
J. of Clinical Pathology, 12, 4, 307-311, 1959

150) USTVEDT

Atypisk tuberkulose - agranulozytose
Norsk Mag. Laogewidensk. 216, 1932

151) VELTEN ET FATUM

Beitrage zur sepsis tuberculosa acutissima
Beitrage zur Klin. Tub., 94, 672, 1940

152) WAREMBOURG H., GNIQUET? DUPONT A., DUCROUX G. MEEROVICH et BOSSARD Y.

Sur un cas de septicémie aiguë tuberculeuse à forme d'aplasie médullaire
Juin-Juillet-Août 65

153) WATJEN

Sepsis tuberculosa acutissima bei klinisch gebesseter myeloïscher keukämie
München Med. Wchuscher 1935-1551

154) WIECHMANN

Tuberculose miliaire et myéloblastose secondaire
Med. Linik 1922 - 18, 1086

155) WISEMANN B.K et DOAN C.A

Lymphatic réaction in tuberculosis
(Am. Rev. Tuberc., 1934, 30, 33 - 59

156) WITHERS K.L

Leucemoïd reaction in disseminated non reactive tuberculosis: a review of the litterature with report of a case
Med. July-August 2 : 142-5 25 july 64

157) VON WYSS W.M

Die tuberkulosepsis und die typhobazillose landouzy
Helvet Med. acta 1940, 7, 430

158) WEIL et COSTE

Leucémie et tuberculose
Bulletin et mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1921, 45, 1019

159) WOHRMAN F.

Cronische lymphatische leukämie in militardienst mit terminaler tuberkuloser generalisation von areack. Sepsis antigen charakter (tuberkulosepsis)
Schweiz. Zveilir. Path. a Bakt 1941, 1,11

160) ZACHAU, CHRISTIANSEN B.

Miliary tuberculosis simulting a malignant neoplastic disease
Ugeskr. Laog. 121 : 1721-8, 1959

161) SYLBERZAC P., DENOLIN, REUBENS R. et LAMBERT P.P

Septicémie tuberculeuse anergique et leucémie
Acta Clinica Belgica 8, 2, 1953.

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN